

854 PET

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 18 OCT 2004

WIPO

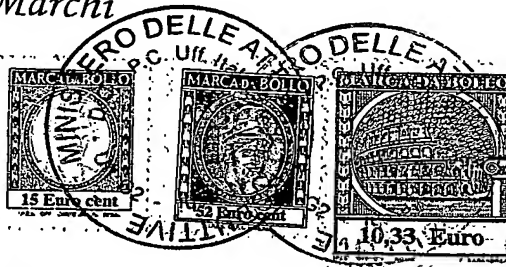
PCT

# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione Industriale N. MI 2004A 000929 del 07.05.2004

EP / 04 / 8576

BEST AVAILABLE COPY

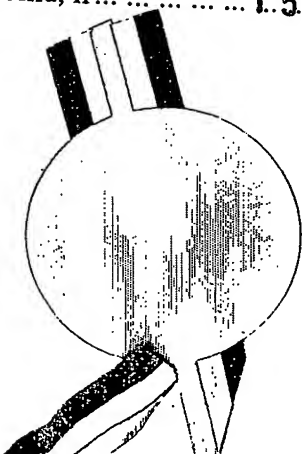
Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Inoltre istanza di annotazione (pag. n. 2), depositata in data 23/07/2004 con  
N. MI-F-000431 presso la CCIAA di Milano.

Roma, li ..... 1.5. SET. 2004

IL FUNZIONARIO

*Eleonora Piccinelli*  
.....  
ELEONORA PICCINELLI



## MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N° **MI 2004 A 0 0 0 9 2 9**

**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 00158520304
INDIRIZZO COMPLETO	A4	MERETO DI TOMBA (UDINE)		
<b>B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO</b>	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
<b>C. TITOLO</b>	C1	"PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI FENILTETRAZOLICI"		

**D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)**

COGNOME E NOME	D1	RASPARINI MARCELLO
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	LUCCHINI VITTORIO
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	RAZZETTI GABRIELE
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	ALLEGRI PIETRO
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	CASTALDI GRAZIANO
NAZIONALITÀ	D2	
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	BIANCHETTI GIUSEPPE 	



# MODULO A (2/2)

## I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI, CONSAPOVOLE/I DELLE SANZIONI PREVISTE DALL'ART. 76 DEL D.P.R. 28/12/2000 N. 455.

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	BIANCHETTI GIUSEPPE ED ALTRI
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.
INDIRIZZO	I3	Via Rossini 8
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20122 MILANO (MI)
TELEFONO		02/76021218
FAX		02/783078 - 02/76024366
E-MAIL		mailbox@scb.it
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	LETTERA INCARICO (CON RISERVA)

## M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.	1		17
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE)			
DESIGNAZIONE D'INVENTORE			
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO	NO		
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE			
	(EURO)		
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	CENTOTTANTOTTO/51#	
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	SI		
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	NO		
DATA DI COMPILAZIONE	07/05/2004		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	BIANCHETTI GIUSEPPE <i>G. Bianchetti</i>		

## VERBALE DI DEPOSITO

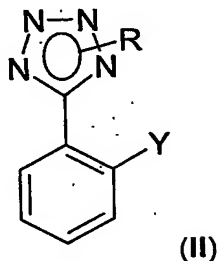
NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A 0 009 29		COD. 15
C.C.I.A.A. DI	MILANO		
IN DATA	7 MAGGIO 2004	, IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME SOTTOSCRITTO	
LA PRESENTE DOMANDA, CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI, PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE			L'UFFICIALE ROGANTE CORTONESI MAURIZIO
<i>Danielle Spada</i>			

**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

<b>NUMERO DI DOMANDA:</b> <b>MI 2004 A 0 0 0 9 2 9</b>	<b>DATA DI DEPOSITO:</b> <b>0 7 MAG. 2004</b>
<b>A. RICHIEDENTE/I</b> COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO	
DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A. Mereto di Tomba (Udine)	
<b>C. TITOLO</b>	
"PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI FENILTETRAZOLICI"	

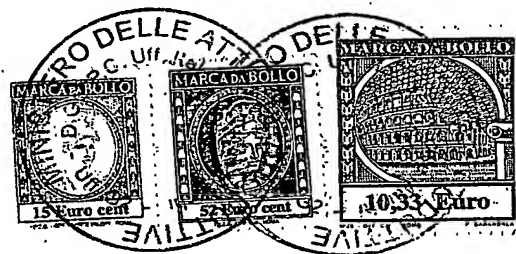
**O. RIASSUNTO**

Si descrive un processo per la preparazione di derivati feniltetrazolici di formula (II)



dove, R ed Y sono come definiti nella descrizione, mediante orto-metallazione diretta di (tetrazol-5-il)benzene. I composti di formula (II) sono intermedi utili per la preparazione di antagonisti dell'angiotensina II.

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	BIANCHETTI GIUSEPPE <i>G. Bianchetti</i>
--------------------------------	---



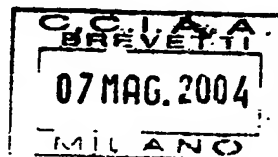
64 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

√/mc **"PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI  
FENILTETRAZOLICI"**

a nome : **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata  
DIPHARMA S.p.A.**

con sede in: Mereto di Tomba (Udine)

\* \* \*

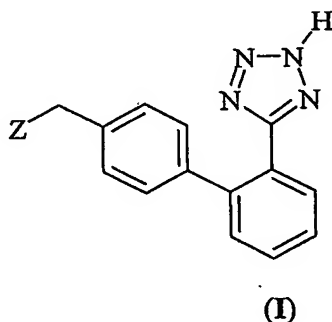


### **CAMPO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di composti feniltetrazolici sostituiti, utili come intermedi per la preparazione di antagonisti dell'angiotensina II.

### **STATO DELLA TECNICA**

Gli antagonisti dell'angiotensina II sono utilizzati ad esempio nel trattamento di ipertensione, ansia, glaucoma ed attacchi cardiaci. Molti di questi composti sono caratterizzati da una porzione bifeniltetrazolica e possono essere rappresentati dalla seguente formula (I)



**MI 2004 A 0 0 0 9 2 9**

dove Z è un eterociclo, eventualmente sostituito, contenente almeno un atomo di azoto; oppure un residuo ammidico.

Preferibilmente, il residuo Z ha i seguenti significati, che identificano specifici antagonisti dell'angiotensina II:

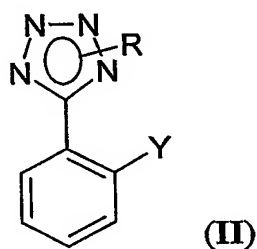
2-butil-4-cloro-5-idrossimetil-imidazol-1-ile (losartan);

2-etossi-7-carbossi-1H-benzimidazol-1-ile (candesartan);

2-butil-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-en-4-on-3-ile (irbesartan); e

(S)-N-(1-carbossi-2-metilprop-1-il)-N-pentanoilammino (valsartan).

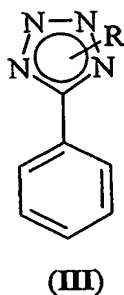
Intermedi chiave per la preparazione dei composti di formula (I) sono feniltetrazoli 2-sostituiti di formula (II)



dove R è idrogeno, un gruppo protettivo oppure un gruppo salificante ed Y è un gruppo  $-B(OR_4)_2$  dove ciascuno di  $R_4$  è indipendentemente idrogeno oppure alchile  $C_1-C_6$ ; oppure un gruppo  $ZnX$ , dove X è un atomo di alogeno scelto tra cloro, bromo e iodio.

Sono noti vari metodi per la preparazione dei composti di formula (II). Ad esempio il metodo descritto in US 5,039,814 oppure in WO 93/10106 comprende orto-litiazione del feniltetrazolo e successiva reazione di transmetallazione. Il principale svantaggio di tale processo è la necessità di usare un composto di organo-litio, cioè un composto che, a causa dell'elevata infiammabilità e reattività, richiede particolari misure di sicurezza quando utilizzato su scala industriale.

WO 99/01459 risolve in parte i problemi derivanti dall'uso di composti di organo-litio mediante la reazione di un composto di formula (III)



in cui R è come definito sopra,

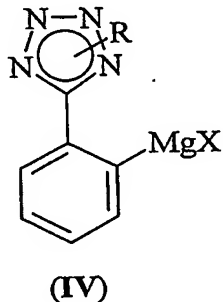
con un reattivo di Grignard di formula



in cui  $R_1$  è alchile  $C_1-C_6$  o benzile e X è come definito sopra;

in presenza di quantità catalitiche di un'ammina secondaria, che agisce come disaggregante del reattivo di Grignard.

Si ottiene così un composto di formula (IV)



dove R e X sono come definiti sopra. Questo composto è tuttavia scarsamente reattivo e non può essere usato come tale in reazioni di "cross-coupling" per la preparazione di composti di formula (I). Pertanto, esso viene sottoposto ad una reazione di transmetallazione, secondo metodiche note, ad ottenere un composto di formula (II) come precedentemente definito, che è molto più reattivo. L'uso di un reattivo di Grignard, rispetto ad un composto di organo-litio, è certamente più sicuro, ma è ancora potenzialmente pericoloso su scala industriale e richiede quindi ugualmente particolari accorgimenti.

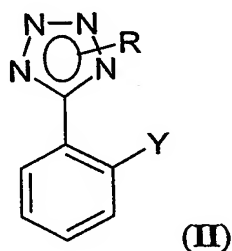
Appare perciò evidente la necessità di un metodo alternativo per la

preparazione di composti di formula (II), che consenta in particolare di evitare l'uso di reattivi di Grignard.

### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

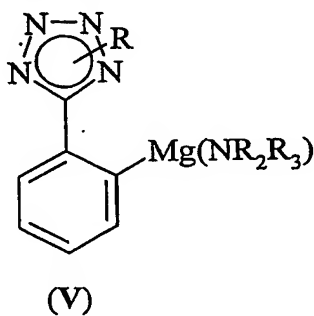
Si è ora trovato un processo per la preparazione di composti di formula (II) che non prevede l'uso di reattivi di Grignard ed è perciò più sicuro; inoltre, è molto più vantaggioso dal punto di vista industriale per le rese più elevate, il minor costo degli intermedi ed il minor numero di passaggi.

Oggetto dell'invenzione è pertanto un processo per la preparazione di composti di formula (II)



dove R è idrogeno, un gruppo protettivo oppure un gruppo salificante ed Y è un gruppo  $-B(OR_4)_2$  dove ciascuno di  $R_4$  è indipendentemente idrogeno oppure alchile  $C_1-C_6$ ; oppure un gruppo  $-ZnX$ , dove X è un atomo di alogeno scelto tra cloro, bromo e iodio;

comprendente la reazione tra un composto di formula (V)



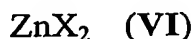
dove R è come definito sopra e  $R_2$  e  $R_3$ , uguali o diversi, sono alchile  $C_1-C_6$ , lineare o ramificato,  $C_3-C_6$  cicloalchile, trialchilsilile, oppure  $R_2$  e  $R_3$ , presi insieme all'atomo di azoto a cui sono legati, formano un anello





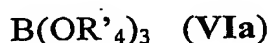
eterociclico saturo, eventualmente sostituito, contenente da uno a due ulteriori eteroatomi scelti indipendentemente tra azoto, ossigeno e zolfo;

con un composto di formula (VI)



dove X è come definito sopra;

oppure con un composto di formula (VIa)



dove ciascuno di R'<sub>4</sub> è indipendentemente alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

e se desiderato la successiva idrolisi dell'estere boranico di formula (II) così ottenuto.

Il termine "gruppo protettivo R" indica un gruppo protettivo dell'anello tetrazolico noto nell'arte, preferibilmente alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineare o ramificato, eventualmente sostituito con uno o più gruppi fenile, a loro volta eventualmente sostituiti, ad esempio da C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcossi o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alchiltio. Esempi preferiti di R sono tert-butile, para-metossibenzile, tritile e 1-metil-1-feniletile, quest'ultimo particolarmente preferito.

Il termine "gruppo salificante R" indica ad esempio un metallo alcalino o alcalino terroso, preferibilmente sodio, potassio o magnesio, più preferibilmente sodio.

Gruppi R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> come C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile sono preferibilmente gruppi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alchile, più preferibilmente isopropile, sec-butile, tert-butile, ancor più preferibilmente isopropile.

Gruppi R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> come C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalchile sono preferibilmente ciclopentile e cicloesile.

Gruppi R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> come trialkilsilile sono preferibilmente trimetilsilile.

Un gruppo  $R_4$  come alchile  $C_1-C_6$  ad esempio è un gruppo  $C_1-C_4$  alchile lineare o ramificato, più preferibilmente metile, etile propile, isopropile, sec-butile, tert-butile, ancor più preferibilmente metile, etile oppure isopropile.

Il termine "anello eterociclico" come definito sopra indica preferibilmente piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidina, più preferibilmente 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

La reazione di composti di formula (V) con un composto di formula (VI) oppure (VIa) viene tipicamente condotta in un solvente eterico, preferibilmente etere etilico, diossano, metil-tert-butiletere, tetraidrofurano o loro miscele, oppure loro miscele con solventi apolari, preferibilmente esano, eptano, cicloesano, benzene, toluene e xilene, più preferibilmente tetraidrofurano. Il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VI) oppure (VIa) ed il composto di formula (V) varia da circa 1,0 a circa 5,0, preferibilmente da 1,1 a 3,0. La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra circa 20°C e la temperatura di riflusso della miscela di reazione. I tempi di reazione sono funzione della temperatura e l'andamento della reazione viene controllato con metodi analitici convenzionali.

L'idrolisi dell'esere boranico di formula (II) ad ottenere un corrispondente composto di formula (II) in cui  $R_4$  è idrogeno, può essere condotta in accordo a metodi noti, ad esempio per aggiunta di un acido minerale od organico, in particolare acido fosforico, cloridrico o acetico alla miscela di reazione.

I composti di formula (II) dove R è un gruppo 1-metil-1-fenil-etile ed Y è un gruppo  $-B(OR_4)_2$ , in cui  $R_4$  è come definito sopra, sono nuovi e costituiscono un ulteriore oggetto dell'invenzione.

Esempi preferiti sono quelli in cui ciascuno di  $R_4$  è indipendentemente

idrogeno, metile, etile oppure isopropile.

In particolare i seguenti composti:

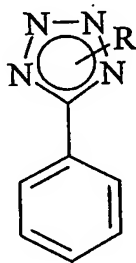
- acido 2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenilboronico;
- estere metilico dell'acido 2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenilboronico; ed
- estere isopropilico dell'acido 2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenilboronico.

I composti di formula (V) sono nuovi e costituiscono un ulteriore oggetto della presente invenzione.

Esempi preferiti di composti di formula (V) sono:

- 2-[2-t-butil-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide;
- 2-[2-sodio-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide; e
- 2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide, in particolare quest'ultimo.

I composti (V) possono essere preparati per reazione di composti di formula (III)



(III)

dove R è come precedentemente definito,

con composti di formula (VII)

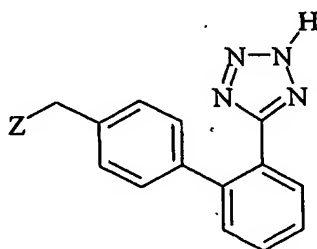


dove  $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$  sono come definiti sopra.

La reazione tra composti di formula (III) e composti di formula (VII) viene tipicamente condotta in un solvente etero, ad esempio etere etilico, diossano, metil-tert-butiletere, tetraidrofurano o loro miscele, oppure loro miscele con solventi apolari, preferibilmente esano, eptano, cicloesano, benzene, toluene e xilene, più preferibilmente tetraidrofurano. Il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VII) ed il composto di formula (III) varia da circa 0,5 a circa 3,0, preferibilmente da 1,0 a 2,0. La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra circa 20°C e la temperatura di riflusso della miscela di reazione, preferibilmente alla temperatura di riflusso. I tempi di reazione sono funzione della temperatura e l'andamento della reazione viene controllato con metodi analitici convenzionali. Il composto di formula (V) così ottenuto, che può essere isolato o meno, viene quindi fatto reagire con un composto di formula (VI) oppure (VIa).

I composti di formula (VII) possono essere ottenuti secondo metodi noti, ad esempio come descritto in J. Am. Chem. Soc., 1989, pagine 8016-8018, oppure in DE 100 61 317. Preferibilmente, i composti di formula (VII) così ottenuti sono fatti reagire con i composti di formula (III) senza essere isolati.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è l'uso di composti di formula (V) per la preparazione di composti di formula (I)



(I)



o loro sali farmaceuticamente accettabili, in cui Z è un eterociclo,

eventualmente sostituito, contenente almeno un atomo di azoto; oppure un residuo ammidico.

Preferibilmente, i composti (V) sono utilizzati per la preparazione di composti (I) in cui Z è scelto fra:

2-butil-4-cloro-5-idrossimetil-imidazol-1-ile;

2-etossi-7-carbossi-1H-benzimidazol-1-ile;

2-butil-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-en-4-on-3-ile e

(S)-N-(1-carbossi-2-metilprop-1-il)-N-pentanoilammino,

ancor più preferibilmente 2-butil-4-cloro-5-idrossimetil-imidazol-1-ile.

La preparazione di composti di formula (I) da composti di formula (II) può essere effettuata ad esempio secondo quanto descritto in EP 846117 oppure WO 95/32962.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.

**Esempio 1: Preparazione di 2-[2-(1-Metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil zinco cloruro (II)**

Una miscela di 2-(1-metil-1-fenil-etil)-5-fenil-2H-tetrazolo (5,0 g; 20,3 mmoli) e magnesio diisopropilammide (soluzione in THF 0,75 M; 40 ml) viene scaldata 3 h a riflusso. Successivamente viene raffreddata e diluita con una soluzione di zinco cloruro (5,4 g; 40,0 mmoli) in THF (29 ml). La miscela risultante è scaldata a riflusso per ulteriori 2 h.

L'analisi  $^1\text{H-NMR}$  dopo trattamento con acqua deuterata rivela una conversione a organozinco superiore al 96%.

**Esempio 2: Preparazione di 2-[2-Tritil-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide (V)**

Una miscela di 1-tritil-5-fenil-2H-tetrazolo (7,9 g; 20,3 mmoli) e

magnesio diisopropilammide (soluzione in THF 0,75 M; 40 ml) viene scaldata 3 h a riflusso. L'analisi  $^1\text{H-NMR}$  dopo trattamento con acqua deuterata rivela una conversione a organomagnesio del 67%.

**Esempio 3: Preparazione di 2-[2-t-Butil-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide (V)**

Una miscela di 1-t-butil-5-fenil-2H-tetrazolo (4,1 g; 20,3 mmoli) e magnesio diisopropilammide (soluzione in THF 0,75 M; 40 ml) viene scaldata 3 h a riflusso. L'analisi  $^1\text{H-NMR}$  dopo trattamento con acqua deuterata rivela una conversione a organomagnesio del 75%.

**Esempio 4: Preparazione di 2-[2-Sodio-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide (V)**

Una miscela di 5-fenil-2H-tetrazolo sale sodico (3,4 g; 20,3 mmoli) e magnesio diisopropilammide (soluzione in THF 0,75 M; 40 ml) viene scaldata 3 h a riflusso. L'analisi  $^1\text{H-NMR}$  dopo trattamento con acqua deuterata rivela una conversione a organomagnesio del 75%.

**Esempio 5: Preparazione di 2-(2-(1-Metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il)-fenil)-magnesio isopropilammide (V)**

In un reattore da 2 litri si caricano 600 ml di una soluzione 0,75 M di Magnesio diisopropilammide e 100 g di 2-(1-metil-1-fenil-etil)-5-fenil-2H-tetrazolo.

La miscela viene scaldata a riflusso per 4 h, poi innescata con 1 g di 2-(2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il)-fenil)-magnesio isopropilammide e poi scaldata a riflusso per ulteriori 16 h.

La miscela risultante viene raffreddata a 20-30°C e filtrata alla pompa in atmosfera inerte, e lavata con THF, dando 102 g 2-(2-(1-metil-1-fenil-etil)-

2H-tetrazol-5-il)-fenil)-magnesio isopropilammide.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), ( $\delta$ , ppm): 8,15 (1H, m); 7,43 (3H, m); 7,31 (3H, m); 7,18 (2H, d); 2,91 (2H, set); 2,20 (6H, s); 1,02 (12H, d).

**Esempio 6: Preparazione di Acido 2-(2-(1-Metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il)-fenil)-boronico (II)**

In un reattore da 2 litri si caricano 102 g 2-(2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il)-fenil)-magnesio isopropilammide e 250 ml di THF. La sospensione viene raffreddata a 0-5°C e vengono aggiunti in 20 minuti 58,3 g di trimetilborato. La miscela è poi riscaldata gradatamente fino a temperatura ambiente e lasciata sotto agitazione per almeno 2 h.

Al termine è diluita con acido fosforico fino a pH 2,5-3. La soluzione che si ottiene viene scaldata a 30-35°C e mantenuta a questa temperatura per 2 h. Al termine si ferma l'agitazione e si scarica la fase acquosa.

250 ml di acqua vengono aggiunti alla fase organica e la miscela che si ottiene è concentrata sottovuoto al fine di rimuovere il THF.

La miscela così ottenuta viene diluita con 60 ml di toluene e lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per almeno 3 h. Il prodotto che precipita viene filtrato e lavato con acqua e toluene.

Dopo essiccamento a 60°C sottovuoto si ottengono 60 g di acido 2-(2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il)-fenil)-boronico.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO } d_6$ ), ( $\delta$ , ppm): 8,00 (2H, s); 7,90 (1H, m); 7,48 (3H, m); 7,31 (3H, m); 7,18 (2H, d); 2,15 (6H, s).

**Esempio 7: Preparazione di Estere metilico dell'acido 2-(2-(1-Metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il)-fenil)-boronico (II)**

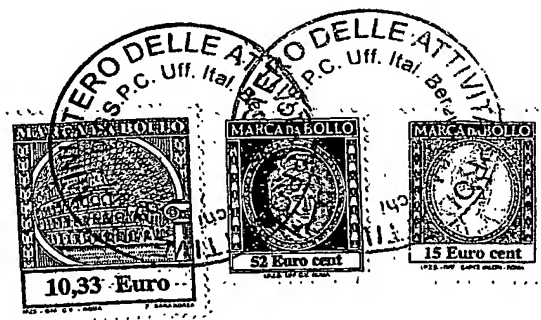
In un reattore da 2 litri si caricano 102 g 2-(2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-

tetrazol-5-il)-fenil)-magnesio isopropilammide e 250 ml di THF. La sospensione viene raffreddata a 0-5°C e vengono aggiunti in 20 minuti 58,3 g di trimetilborato. La miscela viene poi riscaldata gradatamente fino a temperatura ambiente e lasciata sotto agitazione per almeno 2 h.

Al termine si diluisce con acqua e toluene, si scarta la fase acquosa e si evapora a residuo la fase organica. Si ottengono 70 g di un olio costituito dall'estere metilico dell'acido 2-(2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il)-fenil)-boronico.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>), (δ, ppm): 7,90 (1H, m); 7,48 (3H, m); 7,31 (3H, m); 7,18 (2H, d); 3,17 (6H, s); 2,15 (6H, s).

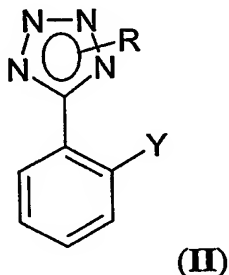
Procedendo in modo analogo si ottiene l'estere isopropilico dell'acido 2-(2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il)-fenil)-boronico.





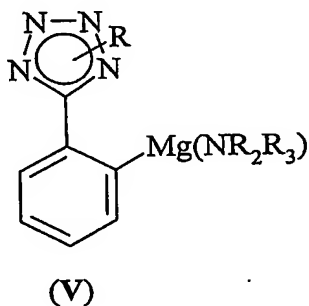
## RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione di composti di formula (II)



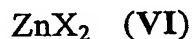
dove R è idrogeno, un gruppo protettivo oppure un gruppo salificante ed Y è un gruppo  $-B(OR_4)_2$  dove ciascuno di  $R_4$  è indipendentemente idrogeno oppure alchile  $C_1-C_6$ ; oppure un gruppo  $-ZnX$ , dove X è un atomo di alogeno scelto tra cloro, bromo e iodio,

comprendente la reazione tra un composto di formula (V)

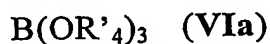


dove R è come definito sopra e  $R_2$  e  $R_3$ , uguali o diversi, sono alchile  $C_1-C_6$ , lineare o ramificato,  $C_3-C_6$  cicloalchile, trialchilsilile, oppure  $R_2$  e  $R_3$ , presi insieme all'atomo di azoto a cui sono legati, formano un anello eterociclico saturo, eventualmente sostituito, contenente uno o due ulteriori eteroatomi indipendentemente scelti tra azoto, ossigeno e zolfo,

con un composto di formula (VI)



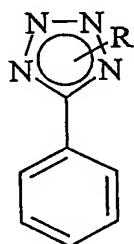
dove X è come definito sopra; oppure con un composto di formula (VIa)



dove ciascuno di  $R'_4$  è indipendentemente alchile  $C_1-C_6$ ,

e se desiderato la successiva idrolisi del composto boranico esterificato di formula (II) così ottenuto.

2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VI) oppure (VIa) ed il composto di formula (V) varia da 1,0 a 5,0.
3. Processo secondo la rivendicazione 2, in cui il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VI) oppure (VIa) ed il composto di formula (V) varia da 1,1 a 3,0.
4. Processo secondo la rivendicazione 1 oppure 2, in cui la reazione è condotta in un solvente etero o sue miscele con un solvente apolare, ad una temperatura compresa tra  $20^\circ\text{C}$  e la temperatura di riflusso.
5. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui il composto di formula (V) è preparato per reazione tra un composto di formula (III)



(III)

dove R è come definito alla rivendicazione 1, con un composto di formula (VII)



dove  $R_2$  ed  $R_3$  sono come definiti alla rivendicazione 1.

6. Processo secondo la rivendicazione 5, in cui il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VII) ed il composto di formula (III) varia da 0,5 a 3,0.
7. Processo secondo la rivendicazione 6, in cui il rapporto stechiometrico tra

il composto di formula (VII) ed il composto di formula (III) varia da 1,0 e 2,0.

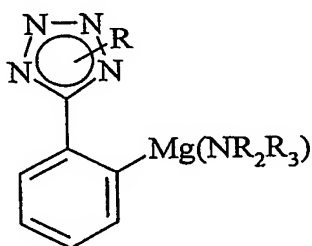
8. Un composto di formula (II), come definito in rivendicazione 1, dove R è un gruppo 1-metil-1-fenil-etile ed Y è un gruppo  $-B(OR_4)_2$ , in cui  $R_4$  è come definito in rivendicazione 1.

9. Un composto in accordo alla rivendicazione 8, dove ciascuno di  $R_4$  indipendentemente è idrogeno, metile, etile oppure isopropile.

10. Un composto in accordo alla rivendicazione 8, che è:

- acido 2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenilboronico;
- estere metilico dell'acido 2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenilboronico; oppure
- estere isopropilico dell'acido 2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenilboronico.

11. Un composto di formula (V)



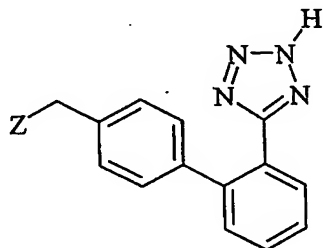
(V)

dove R,  $R_2$  e  $R_3$  sono come definiti alla rivendicazione 1.

12. Un composto in accordo alla rivendicazione 11, che è:

- 2-[2-t-butyl-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide;
- 2-[2-sodio-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide;
- oppure
- 2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide.

13. Uso di composto di formula (V), come definito alla rivendicazione 11 oppure 12, per la preparazione di composti di formula (I)



(I)

in cui Z è un eterociclo, eventualmente sostituito, contenente almeno un atomo di azoto; oppure un residuo ammidico, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

14. Uso secondo la rivendicazione 13, in cui nel composto di formula (I) il residuo Z è scelto tra:

2-butil-4-cloro-5-idrossimetil-imidazol-1-ile;

2-etossi-7-carbossi-1H-benzimidazol-1-ile;

2-butil-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-en-4-on-3-ile e

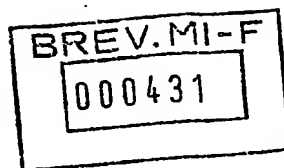
(S)-N-(1-carbossi-2-metilprop-1-il)-N-pentanoilammino.

Milano, 7 maggio 2004

Il Mandatario  
(Bianchetti Giuseppe)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*G. Bianchetti*





6 M On.le Ministero delle Attività Produttive

il. Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

**ROMA**

La Società **DIPHARMA S.p.A.**, di nazionalità italiana, con sede in Mereto di Tomba (Udine), ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso i mandatarî Signori Bianchetti Giuseppe ed altri (vedi lettera d'incarico) di Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. - Via Plinio, 63 - Milano,



**fa domanda di annotazione**

per cambio della ragione sociale:

da: **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A.**

in: **DIPHARMA S.p.A.**

relativamente alle seguenti domande di brevetto per invenzione industriale:

- n. MI2003A001638 dep. il 8.8.2003;
- n. MI2003A001670 dep. il 26.8.2003;
- n. MI2003A001813 dep. il 23.9.2003;
- n. MI2003A002069 dep. il 23.10.2003;
- n. MI2003A002121 dep. il 4.11.2003;
- n. MI2003A002267 dep. il 21.11.2003;
- n. MI2003A002337 dep. il 28.11.2003;
- n. MI2003A002338 dep. il 28.11.2003;
- n. MI2003A002472 dep. il 16.12.2003;
- n. MI2004A000531 dep. il 19.3.2004;
- n. MI2004A000616 dep. il 30.3.2004;
- n. MI2004A000802 dep. il 23.4.2004;

- n. MI2004A000929 dep. il 7.5.2004.

Documentazione allegata:

1) Verbale di Assemblea registrato all'Agenzia delle Entrate di Milano 1

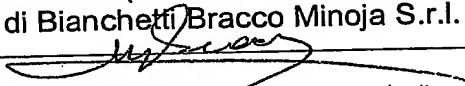
il 24.05.2004 dal Dott. Avv. Angelo Giordano, Notaio in Milano;

2) Lettera d'incarico.

Cordiali saluti.

Milano, 23 luglio 2004

Il Mandatario  
(Bracco Mauro)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**